

Rec'd PCT

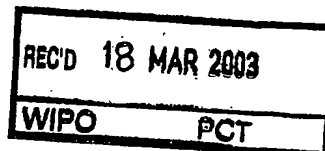
24 JUN 2004

10/500411

REPUBLIQUE

FRANCAISE

PCT/FR 02/04544



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 27 DEC. 2002

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
25 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

.e. cepo.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Important Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 17 / 190600

27 DEC 2001 Remise à l'INPI		Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire	
REMISE DES PIÈCES DATE 75 INPI PARIS LIEU 0116889 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 27 DEC. 2001		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Monsieur André BOURGOUIN BEAUFOR IPSEN - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Industrielle 24 rue Erlanger 75781 PARIS CEDEX 16	
Vos références pour ce dossier (facultatif) RS Cas 323 - ER/MM			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	
Transformation d'une demande de brevet européen		N°	
Demande de brevet initiale		Date	
		Date	
		Date	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Dérivés de benzothiazole-4,7-diones et benzooxazole-4,7-diones, leur préparation et leurs applications thérapeutiques			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date : / / N° Pays ou organisation Date : / / N° Pays ou organisation Date : / / N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)	
Prénoms			
Forme juridique		Société par Actions Simplifiée	
N° SIREN		3 0 8 1 9 7 1 8 5	
Code APE-NAF		7 4 1 J	
Adresse	Rue	42 rue du Docteur Blanche	
	Code postal et ville	75016 PARIS	
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		(33) 01 44 30 43 43	
N° de télécopie (facultatif)		(33) 01 44 30 43 21	
Adresse électronique (facultatif)			

1er dépôt



**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

27 DEC 2001 REMISE DES PIÈCES DATE 75 INPI PARIS LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		0116889	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		RS Cas 323 - ER/MM	
6 MANDATAIRE			
Nom		BOURGOIN	
Prénom		André	
Cabinet ou Société		BEAUFOR IPSEN - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Industrielle	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 8225	
Adresse	Rue	24 rue Erlanger	
	Code postal et ville	75781	PARIS CEDEX 16
N° de téléphone (facultatif)		(33) 01 44 96 10 10	
N° de télécopie (facultatif)		(33) 01 44 96 13 42	
Adresse électronique (facultatif)		andre.bourgouin@beaufor-ipsen.com	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence);	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) André BOURGOIN, Mandataire		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Dérivés de benzothiazole-4,7-diones et benzooxazole-4,7-diones,
leur préparation et leurs applications thérapeutiques

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzooxazole-4,7-diones, lesquels inhibent les phosphatases cdc25, en particulier la phosphatase cdc25-C, et/ou la phosphatase CD45.

5 Le contrôle de la transition entre les différentes phases du cycle cellulaire durant la mitose ou de la méiose est assurée par un ensemble de protéines dont les activités enzymatiques sont associées à des états différents de phosphorylation. Ces états sont contrôlés par deux grandes classes d'enzymes : les kinases et les phosphatases.

La synchronisation des différentes phases du cycle cellulaire permet ainsi la réorganisation de l'architecture cellulaire à chaque cycle dans l'ensemble du monde
10 vivant (microorganismes, levure, vertébrés, plantes). Parmi les kinases, les kinases dépendantes des cyclines (CDKs) jouent un rôle majeur dans ce contrôle du cycle cellulaire. L'activité enzymatique de ces différentes CDKs est contrôlée par deux autres familles d'enzymes qui travaillent en opposition (Jesus et Ozon, *Prog. Cell Cycle Res.* (1995), 1, 215-228). La première regroupe des kinases telles que Wee1 et Mik1 qui
15 désactivent les CDKs en phosphorylant certains acides aminés (Den Haese et coll., *Mol. Biol. Cell* (1995), 6, 371-385). La seconde regroupe des phosphatases telle que Cdc25 qui activent les CDKs en déphosphorylant des résidus tyrosine et thréonine de CDKs (Gould et coll., *Science* (1990), 250, 1573-1576).

Les phosphatases sont classifiées en 3 groupes : les sérines/thréonines phosphatases
20 (PPases), les tyrosines phosphatases (PTPases) et les phosphatases à double spécificité (DSPases). Ces phosphatases jouent un rôle important dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires.

En ce qui concerne les phosphatases cdc25 humaines, 3 gènes (cdc25-A, cdc25-B et cdc25-C) codent pour les protéines cdc25. De plus, des variants issus de splicing
25 alternatif du gène cdc25B ont été identifiés : il s'agit de cdc25B1, cdc25B2 et cdc25B3 (Baldin et coll., *Oncogene* (1997), 14, 2485-2495).

Le rôle des phosphatases Cdc25 dans l'oncogénèse est maintenant mieux connu et les mécanismes d'action de ces phosphatases sont illustrés en particulier dans les références

suivantes : Galaktionov et coll., *Science* (1995), **269**, 1575-1577 ; Galaktionov et coll., *Nature* (1996), **382**, 511-517 ; et Mailand et coll., *Science* (2000), **288**, 1425-1429.

En particulier, la surexpression des différentes formes de cdc25 est maintenant reportée dans de nombreuses séries de tumeurs humaines :

- 5 - *Cancer du sein* : cf. Cangi et coll., *Résumé 2984, AACR meeting San Francisco*, 2000) ;
- *Lymphomes* : cf. Hernandez et coll., *Int. J. Cancer* (2000), **89**, 148-152 et Hernandez et coll., *Cancer Res.* (1998), **58**, 1762-1767 ;
- *Cancers du cou et de la tête* : cf. Gasparotto et coll., *Cancer Res.* (1997), **57**,
10 2366-2368.

Par ailleurs, le groupe de E. Sausville rapporte une corrélation inverse entre le niveau d'expression de cdc25-B dans un panel de 60 lignées et leurs sensibilités aux inhibiteurs de CDK, suggérant que la présence de cdc25 puisse apporter une résistance à certains agents antitumoraux et plus particulièrement aux inhibiteurs de CDK (Hose et coll.,
15 *Proceedings of AACR*, Abstract 3571, San Francisco, 2000).

Parmi d'autres cibles, l'industrie pharmaceutique recherche donc à présent des composés capables d'inhiber les phosphatases Cdc25 afin de les utiliser notamment comme agents anti-cancéreux.

Les phosphatases Cdc25 jouent également un rôle dans les maladies neurodégénératives
20 telles que la maladie d'Alzheimer (cf. Zhou et coll., *Cell Mol. Life Sci.* (1999), **56**(9-10), 788-806 ; Ding et coll., *Am. J. Pathol.* (2000), **157**(6), 1983-90 ; Vincent et coll., *Neuroscience* (2001), **105**(3), 639-50) de sorte que l'on peut aussi envisager d'utiliser des composés possédant une activité d'inhibition de ces phosphatases pour traiter ces maladies.

25 Un autre problème auquel s'adresse l'invention est la recherche de médicaments destinés à prévenir ou traiter le rejet de greffes d'organes ou encore à traiter des maladies auto-immunes. Dans ces désordres / maladies, l'activation non appropriée des lymphocytes et des monocytes/macrophages est impliquée. Or les médicaments immunosuppresseurs connus à ce jour ont des effets secondaires qui pourraient être
30 diminués ou modifiés par des produits ciblant spécifiquement les voies de signalisation dans les cellules hématopoïétiques qui initient et maintiennent l'inflammation.

La phosphatase CD45 joue un rôle crucial dans la transmission des signaux à partir des récepteurs sur les lymphocytes T en régulant la phosphorylation et l'activité des

tyrosines kinases de la famille src, dont elle est capable de déphosphoryler les sites de régulation négative p56^{lck} et p59^{fyn}.

La phosphatase CD45 est donc une cible potentielle dans le traitement des maladies immunes. En effet, le blocage de la phosphatase CD45 par un anticorps anti-CD45
5 inhibe l'activation des lymphocytes T *in vitro* (Prickett et Hart, *Immunology* (1990), 69, 250-256). De même, les lymphocytes T de souris transgéniques n'exprimant pas CD45 (CD45 *knock-out mice*) ne répondent pas à la stimulation par un antigène (Trowbridge et Thomas, *Annu. Rev. Immunol.* (1994), 12, 85-116).

Par ailleurs, CD45 serait capable de déphosphoryler une sous-unité associée à Lyn, ce
10 qui déclencherait un flux de calcium et l'activation des mastocytes. Hamaguchi et coll. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000), 10, 2657-2660) ont montré qu'un inhibiteur de CD45 particulier (de CI_{50} égale à 280 nM) supprimerait la libération d'histamine des mastocytes péritonéaux de rat et protégerait les souris des chocs anaphylactiques.

L'intérêt de trouver des inhibiteurs de phosphatase CD45 apparaît donc évident
15 notamment lorsque l'on s'intéresse :

- à obtenir un effet immunosuppresseur en général, et en particulier :
 - dans le cadre du traitement de maladies auto-immunes (Zong et coll., *J. Mol. Med.* (1998), 76(8), 572-580) comme par exemple la sclérose en plaques ou l'encéphalite auto-immune (Yacyshyn et coll.,
20 *Dig. Dis. Sci.* (1996), 41(12), 2493-8) et le diabète (Shimada et coll., *J. Autoimmun.* (1996), 9(2), 263-269) ;
 - dans le cadre du traitement de rejets de greffes ;
- au traitement de l'inflammation en général, et en particulier :
 - dans le cadre du traitement des arthrites (Pelegri et coll., *Clin. Exp.*
25 *Immunol.* (2001), 125(3), 470-477), des arthrites rhumatoïdes, des maladies rhumatismales, des conjonctivites (Iwamoto et coll., *Graefes Arch. Clin. Ophthalmol.* (1999), 237(5), 407-414) et des maladies pruritiques ;
 - dans le cadre du traitement des maladies inflammatoires digestives
30 comme par exemple la maladie de Crohn (Yacyshyn et coll., *Dig. Dis. Sci.* (1996), 41(12), 2493-2498), la recto-colite hémorragique et les hépatites (Volpes et coll., *Hepatology* (1991), 13(5), 826-829) ; et

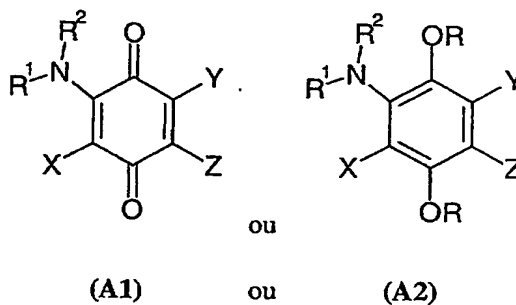
- au traitement des allergies (Pawlik et coll., *Tohoku J. Exp. Med.* (1997), 182(1), 1-8).

L'invention offre de nouveaux inhibiteurs de phosphatases cdc25 (en particulier de la phosphatase cdc25-C), et/ou de la phosphatase CD 45, lesquels sont des dérivés de
5 benzothiazole-4,7-diones et de benzooxazole-4,7-diones répondent à la formule générale (I) définie ci-après. Compte tenu de ce qui précède, ces composés sont susceptibles d'être utilisés comme médicaments, en particulier dans le traitement des maladies / désordres suivants :

- 10 • l'inhibition de la prolifération tumorale seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- l'inhibition de la prolifération des cellules normales seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ;
- la prévention de l'alopecie spontanée ;
- 15 • la prévention de l'alopecie induite par des produits exogènes ;
- la prévention de l'alopecie radio-induite ;
- la prévention de l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales ;
- la prévention de la méiose et la fécondation ;
- la prévention de la maturation des oocytes ;
- 20 • toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des utilisations rapportées pour les inhibiteurs de CDKs, et notamment les maladies prolifératives non tumorales (par exemple : angiogénèse, psoriasis ou resténose), maladies prolifératives tumorales, parasitologie (prolifération de protozoaires), infections virales, maladies neurodégénératives, myopathies ;
- 25 • toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des applications cliniques de la vitamine K et de ses dérivés ;
- les maladies auto-immunes comme par exemple la sclérose en plaques et l'arthrite rhumatoïde ; et
- le diabète.
- 30 Par ailleurs, les composés de la présente invention sont également, du fait de leurs propriétés d'inhibition des phosphatases cdc25, susceptibles d'être utilisés pour inhiber

la prolifération des microorganismes, notamment des levures. L'un des avantages de ces composés consiste en leur faible toxicité sur les cellules saines.

Un certain nombre de dérivés de benzothiazole-4,7-diones est déjà connu. En particulier, le brevet GB 1 534 275 concerne des herbicides dont le principe actif est un composé répondant à l'une des formules générales



dans lesquelles :

R¹ représente notamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle ;

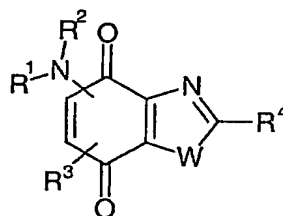
R² représente notamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

X représente notamment un atome halogène ou un radical alkoxy ;

Y et Z peuvent notamment représenter ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle thiazole éventuellement substitué par un radical alkyle ; et

R représente notamment un radical alkyle.

La demanderesse a donc à présent découvert de façon surprenante que les composés répondant à la formule générale (I)



(I)

dans laquelle :

- R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$,
 R^1 pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle
 5 carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,
 X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
 Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés
 10 choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^7-$, $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ et $-S-$, R^7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^8
 15 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical
 20 phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $NR^{10}R^{11}$, R^9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{10} et R^{11} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
 Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
 25 R^5 et R^6 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R^5 et R^6 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{12}R^{13}$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{14}$, R^{12} et R^{13} représentant
 30 indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{14} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
 35 R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
 ou encore R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{15}R^{16}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{17}$ -, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

- 5 R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy ;
- R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$, ou encore R^4 représente un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
- 10 indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
- 15 indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{23} et un radical $NR^{24}R^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24} et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle, R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 20 ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{26}R^{27}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{28}$ -, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou
- 25 un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
- 30 indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{29} et un radical $NR^{30}R^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30} et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- 35 R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

- l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{32}R^{33}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{34}$ -, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ; et

W représente O ou S ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale (I) définie ci-dessus

- 10 sont des inhibiteurs de phosphatases cdc25, et en particulier des inhibiteurs de la phosphatase cdc25-C, et/ou de la phosphatase CD 45, et peuvent donc être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases cdc25, et en particulier la phosphatase cdc25-C, et/ou la phosphatase CD 45.

- 15 Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 10 atomes de carbone et plus préférentiellement 1 à 8 atomes de carbone (et notamment de 1 à 6 atomes de carbone). Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical cycloalkyle comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique
- 20 de 1 à 3 cycles condensés comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S) ; lorsqu'un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est dit substitué sans qu'il soit donné plus de précision, on entend que ledit radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est substitué de 1 à 3 fois, et de préférence de 1 à 2 fois
- 25 par des radicaux différents d'un atome d'hydrogène qui, s'ils ne sont pas précisés, sont choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy ; par ailleurs, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend par aryle un aryle carbocyclique exclusivement. Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène.

- 30 Par radicaux cycloalkylalkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy et aralkyle, on entend respectivement les radicaux cycloalkylalkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy et aralkyle dont les radicaux alkyle, cycloalkyle et aryle ont les significations indiquées précédemment.

Lorsqu'il est indiqué qu'un radical est éventuellement substitué de 1 à 3 fois, il est de préférence éventuellement substitué de 1 à 2 fois et plus préférentiellement éventuellement substitué une fois.

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier
5 les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par haloalkyle, on entend notamment le radical trifluorométhyle. Par haloalkoxy, on entend notamment le radical trifluorométhoxy. Par aryle carbocyclique, on entend en particulier les radicaux phényle et naphthyle. Par aralkyle, on entend en particulier les radicaux phénylalkyle, et
10 notamment le radical benzyle. Par système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, on entend en particulier les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclohexyle et adamantyle. Par aryle hétérocyclique ou hétéroaryle, on entend en particulier les radicaux thiényle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle et pyridyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes
15 de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate,
20 pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des
25 atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il
30 faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

De préférence, les composés de formule générale (I) utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R¹ représentant un radical alkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^3R^6$;
- R² représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou éthyle ;

- R^3 représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkoxy ;
- R^4 représentant un radical alkyle, $-\text{CH}_2\text{-COOR}^{18}$ ou $-\text{CH}_2\text{-CO-NR}^{19}\text{R}^{20}$ ou $-\text{CH}_2\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}$.

D'une façon générale, on préférera, pour une utilisation selon l'invention, les composés de formule générale (I) dans lesquels W représente un atome de soufre. Une autre alternative intéressante pour une utilisation selon l'invention consiste à utiliser les composés de formule générale (I) dans lesquels W représente un atome d'oxygène.

Par ailleurs, le radical X représentera de préférence une liaison ou un radical alkylène linéaire comptant de 1 à 5 atomes de carbone. De préférence aussi, le radical Y représentera un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou Y représentera un radical aryle carbocyclique (de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, et plus préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, alkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$) ou encore Y représentera un radical aryle hétérocyclique, ledit radical aryle hétérocyclique étant de préférence choisi parmi les radicaux aryle à 5 chaînons (et notamment parmi les radicaux imidazolyle et thiényl) et de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, et plus préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, alkoxy, SO_2NHR^9 ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$; R^9 représentera de préférence un atome d'hydrogène. Le radical Z représentera de préférence un radical alkylène comptant de 1 à 5 atomes de carbone. De préférence également, R^5 et R^6 seront choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle, ou encore R^5 et R^6 formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence par 1 à 3 radicaux méthyle). R^{18} représentera de préférence un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou éthyle.

De plus, les radicaux R^7 , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{26} , R^{27} , R^{32} , R^{33} et R^{34} seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle et les radicaux R^8 , R^{14} , R^{17} , R^{28} et R^{34} seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle ou benzyle.

En outre, en ce qui concerne R^{19} et R^{20} , on préférera les cas dans lesquels R^{19} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R^{20} représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, ainsi que ceux dans lesquels R^{19} et R^{20} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons
 5 comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux méthyle).

Enfin, en ce qui concerne R^{21} et R^{22} , on préférera les cas dans lesquels R^{21} représente un
 10 atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R^{22} représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, ainsi que ceux dans lesquels R^{21} et R^{22} forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle,
 15 morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux méthyle).

Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représentant un radical alkyle, cycloalkyle, (cycloalkyl)alkyle ou
 20 $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$;
- R^2 représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ;
- R^3 représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou le radical méthoxy ;
- R^4 représentant un radical alkyle ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$.

Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) utilisés selon
 25 l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représentant un radical $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$;
- R^2 représentant un atome d'hydrogène ;
- R^3 représentant un atome d'hydrogène ou un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de chlore) ;
- 30 • R^4 représentant un radical alkyle, et de préférence un radical alkyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone, et plus préférentiellement encore un radical méthyle ou éthyle.

Selon une variante particulière de l'invention, W représente O. Dans ce cas particulier, l'on préférera que R¹ représente un radical aryle, et en particulier un radical phényle, éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy. Plus
 5 préférentiellement, toujours lorsque W représente O, l'on préférera que R¹ représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de fluor).

Seront particulièrement préférés pour une utilisation selon l'invention les composés suivants décrits (le cas échéant sous forme de sels) dans les exemples :

- 10 - 2-méthyl-5-{{2-(4-morpholinyl)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 15 - 2-méthyl-5-{{3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{1-éthylhexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{1-adamantylméthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{2-thiénylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-chlorobenzyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 2-méthyl-5-{{4-pyridinylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(1H-imidazol-1-yl)propyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 4-{{2-{{2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl}amino}éthyl}-benzènesulfonamide ;
- 25 - 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-(4-fluoroanilino)-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables de tels composés.

Les composés suivants seront encore plus particulièrement préférés pour une utilisation selon l'invention :

- 2-méthyl-5-{[2-(4-morpholinyl)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5 - 5-{[6-(diméthylamino)hexyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[1-éthylhexyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 10 - 2-méthyl-5-{[2-thiénylméthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[3-chlorobenzyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables de tels composés.

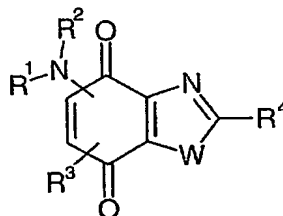
- Seront tout particulièrement préférés pour une utilisation selon l'invention les composés suivants :
- 15

- 2-méthyl-5-{[2-(4-morpholinyl)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[6-(diméthylamino)hexyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 2-méthyl-5-{[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables de tels composés.

- L'invention a de plus pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule générale (I) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne de même les compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, au moins un des composés de formule générale (I) définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.
- 25

L'invention concerne enfin les composés de formule générale (II)



(II)

dans laquelle :

- R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$,
- 5 R^1 pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^7-$,
- 15 $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ et $-S-$, R^7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par
- 20 un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $NR^{10}R^{11}$, R^9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{10} et R^{11} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- 25 R^5 et R^6 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R^5 et R^6 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2

- hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$ -, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{14}$ -, R^{12} et R^{13} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{14} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- 5 R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
ou encore R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$ -, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{17}$ -, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
- 10 R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy ;
- R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-\text{CH}_2-\text{COOR}^{18}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ou $-\text{CH}_2-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, ou encore R^4 représente un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis
- 20 indépendamment parmi un atome halogène, un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical $\text{SO}_2\text{NHR}^{23}$ et un radical $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24} et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- 25 R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{26}\text{R}^{27}$ -, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{28}$ -, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle
- 30 éventuellement substitué par un atome halogène, un radical alkyle ou alkoxy,
- 35

R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{29} et un radical $NR^{30}R^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30} et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle, R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{32}R^{33}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{34}-$, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène ou un radical alkyle ou alkoxy ; et

W représente O ou S ;

étant entendu que si W représente S et R^4 représente un radical alkyle, alors R^1 représente $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$ et/ou R^3 représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ;

ainsi que les sels des composés de formule générale (II).

D'une manière générale, on préférera les composés de formule générale (II) dans lesquels R^1 représente $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$ dès lors que W représente S et R^4 représente un radical alkyle.

De préférence, les composés de formule générale (I) ou (II) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables seront utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie choisie parmi les maladies suivantes / les désordres suivants : les maladies prolifératives tumorales, et en particulier le cancer, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires et les allergies.

Tout particulièrement, les composés de formule générale (I) ou (II) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter le cancer, et notamment la cancer du sein, les lymphomes, les cancers

du cou et de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.

- Selon une variante particulière de l'invention, les composés de formule générale (I) ou (II) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes ou l'alopecie radio-induite.

- L'invention a aussi pour objet une méthode de traitement des maladies prolifératives tumorales, et en particulier du cancer, des maladies prolifératives non tumorales, des maladies neurodégénératives, des maladies parasitaires, des infections virales, de l'alopecie spontanée, de l'alopecie induite par des produits exogènes, de l'alopecie radio-induite, des maladies auto-immunes, des rejets de greffes, des maladies inflammatoires et des allergies, ladite méthode comprenant l'administration d'une dose thérapeutiquement efficace d'un composé de formule générale (I) (ou d'un composé de formule générale (II)) au patient ayant besoin de ce traitement.

- D'une façon générale, les mêmes préférences que celles indiquées pour les utilisations de composés de formule générale (I) sont par ailleurs applicables par analogie aux médicaments, compositions pharmaceutiques et composés selon l'invention, que ceux-ci concernent les composés de formule générale (I) ou ceux de formule générale (II).

- Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent se présenter sous forme de solides, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

- Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par exemple par les procédés décrits ci-dessous.

Préparation des composés de formule générale (I)

- Les procédés de préparation ci-après sont donnés à titre illustratif et l'homme du métier pourra leur faire subir les variations qu'il juge utiles, aussi bien en ce qui concerne les réactifs que les conditions et techniques des réactions.

Méthode générale

D'une façon générale, les composés de formule générale (I) peuvent être préparés selon la procédure résumée dans le schéma 1 ci-après.

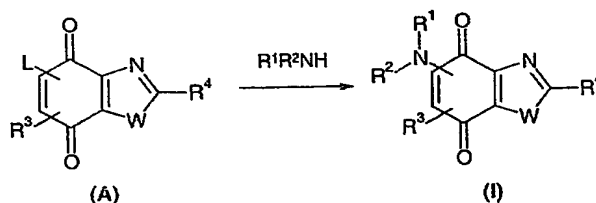


Schéma 1

- Selon cette méthode, les composés de formule générale (I), dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 et W sont tels que décrits ci-dessus, sont obtenus par traitement des composés de formule générale (A), dans laquelle L représente un radical méthoxy, un atome halogène ou un atome d'hydrogène et R^3 , R^4 et W ont la même signification que dans la formule générale (I), avec des amines de formule générale NR^1R^2H dans un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre $0^\circ C$ et $50^\circ C$ et éventuellement en présence d'une base telle que, par exemple, la diisopropyléthylamine (Yasuyuki Kita et coll., *J. Org. Chem.* (1996), **61**, 223-227).

- Dans le cas particulier où les composés de formule générale (A) sont tels que L et R^3 représentent chacun un atome halogène, les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus sous la forme d'un mélange des 2 isomères de position, mais il est alors possible de les séparer par chromatographie sur colonne de silice dans un éluant approprié.

Alternativement, les composés de formule générale (I) dans lesquels R^3 représente un atome halogène (Hal) peuvent être obtenus, schéma 1bis, à partir des composés de formule générale (I) dans lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène, par exemple par action de N-chlorosuccinimide ou N-bromosuccinimide dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane (Paquette et Farley, *J. Org. Chem.* (1967), 32, 2725-2731), par action d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) dans un solvant tel que l'acide acétique (Jagadeesh et coll., *Synth Commun.* (1998), 28, 3827-3833), par action de Cu(II) (dans un mélange $CuCl_2/HgCl_2$) en présence d'une quantité catalytique d'iode dans un solvant tel que l'acide acétique à chaud (Thapliyal, *Synth. Commun.* (1998), 28, 1123-1126), par action d'un agent tel que le dichloroiodate de benzyltriméthylammonium en présence de $NaHCO_3$ dans un solvant tel qu'un mélange dichlorométhane / méthanol (Kordik et Reitz, *J. Org. Chem.* (1996), 61, 5644-5645), ou encore par utilisation de chlore, de brome ou d'iode dans un solvant tel que le dichlorométhane (J. Renault, S. Giorgi-Renault et coll., *J. Med. Chem.* (1983), 26, 1715-1719).

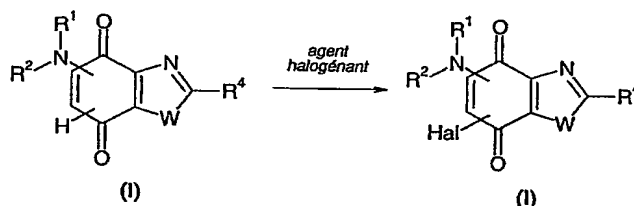


Schéma 1bis

Préparation des intermédiaires de formule générale (A)

Les composés de formule générale (A) dans lesquels L, R^3 , R^4 et W sont tels que définis ci-dessus peuvent être obtenus, schéma 2, à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels L, R^3 , R^4 et W sont tels que définis ci-dessus et :

- 20 - l'un de Q et Q' représente un radical amino ou hydroxyle et l'autre représente un atome d'hydrogène ; ou
- Q et Q' représentent chacun un radical amino ; ou
- Q et Q' représentent chacun un radical hydroxyle ; ou enfin
- Q et Q' représentent chacun un radical méthoxy.

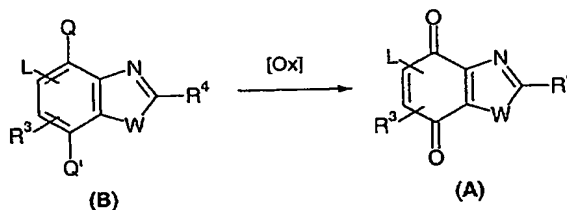


Schéma 2

Dans le cas où les composés de formule générale (B) sont tels que Q et Q' représentent des radicaux méthoxy, les composés de formule générale (A) sont obtenus par traitement par du nitrate de cérium(IV) et d'ammonium (Beneteau et coll., *Eur. J. Med. Chem.* (1999), **34**(12), 1053-1060). Dans les autres cas, les composés de formule

5 générale (A) sont obtenus par oxydation des composés de formule générale (B), par exemple par utilisation de FeCl₃ en milieu acide (Antonini et coll., *Heterocycles* (1982), **19**(12), 2313-2317) ou de sel de Fremy (nitrosodisulfonate de potassium). (Ryu et coll., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000), **10**, 461-464), ou par l'utilisation d'un réactif

10 comportant un iode hypervalent tel que le [bis(acétoxy)iodo]benzène ou le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène dans l'acétonitrile aqueux à une température de préférence comprise entre -20 °C et la température ambiante (soit environ 25 °C), et de préférence à environ -5 °C (Kinugawa et coll., *Synthesis*, (1996), **5**, 633-636).

Dans le cas particulier où L et R³ représentent des atomes halogènes, les composés de formule générale (A) peuvent être obtenus, schéma 3, par haloxydation des composés

15 de formule générale (B) dans lesquels L et R³ représentent des atomes d'hydrogène et Q et/ou Q' est (sont) choisi(s) parmi un radical amino et un radical hydroxy par action, par exemple, de perchlorate de potassium ou de sodium en milieu acide (Ryu et coll., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1999), **9**, 1075-1080).

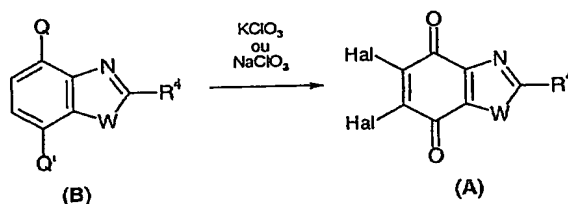


Schéma 3

Préparation des intermédiaires de formule générale (B)

Certains des composés de formule générale (B) dans lesquels L, R³, R⁴, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels.

- 5 S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où Q ou Q' représente un radical amino, les composés de formule générale (B) peuvent notamment être obtenus à partir des dérivés nitro de formule (B.ii) dans lesquels Q ou Q' représente un radical nitro par des méthodes de réduction bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple l'hydrogénation en présence d'un catalyseur palladié ou le traitement par du
- 10 chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique. S'ils ne sont pas commerciaux, les composés de formule (B.ii) peuvent eux-mêmes être obtenus à partir des composés de formule générale (B.i) dans lesquels les positions correspondant aux radicaux Q et Q' sont substituées par des atomes d'hydrogène par des méthodes de nitration bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple, le traitement par un mélange d'acide
- 15 nitrique et d'acide sulfurique (cf. le schéma 4 où seul le cas dans lequel les composés de formule générale (B) sont tels que Q = NH₂ et Q' = H est représenté).

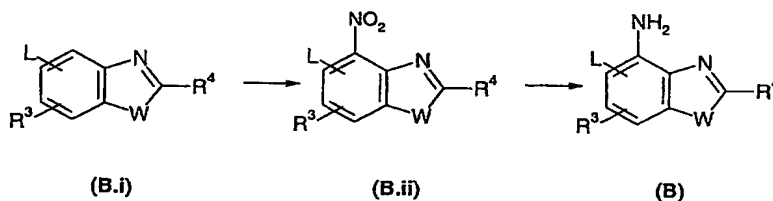


Schéma 4

- S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où R⁴ représente un radical -CH₂-NR²¹R²², les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus, schéma 5, à partir des composés de formule générale (B.iii) dans lesquels R⁴ représente le radical méthyle, que l'on soumet d'abord à une réaction radicalaire à l'aide de
- 20 N-bromosuccinimide en présence d'un initiateur tel que le 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) ou le dibenzoylperoxyde dans un solvant aprotique tel que le tétrachlorure de carbone (CCl₄) à une température de préférence comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 80 °C et sous irradiation par une
- 25 lampe UV (Mylari et coll., *J. Med. Chem.* (1991), 34, 108-122), suivie d'une substitution de l'intermédiaire de formule générale (B.iv) par des amines de formule HNR²¹R²² avec R²¹ et R²² sont tels que définis ci-dessus.

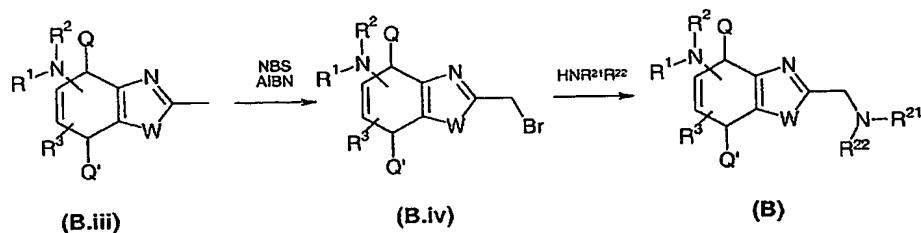


Schéma 5

S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où R^4 représente un radical $-\text{CH}_2\text{-CO-NR}^{19}\text{R}^{20}$, les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels R^4 représente le radical $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, par les méthodes classiques de la synthèse peptidique (M. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, 145 (Springer-Verlag, 1984)), par exemple dans le tétrahydrofurane, le dichlorométhane ou le diméthylformamide en présence d'un réactif de couplage tel que le cyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), 35(23), 4464-4472) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium (PyBOP) (Coste et coll., *Tetrahedron Lett.* (1990), 31, 205).

Les composés de formule générale (B) dans lesquels R^4 représente $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels R^4 représente le radical $-\text{CH}_2\text{-COOR}^{18}$ dans lequel R^{18} représente un radical alkyle par hydrolyse de la fonction ester dans des conditions connues de l'homme du métier.

Dans les autres cas, les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus, schéma 6, à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R^3 , Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus par condensation avec l'orthoester de formule générale $R^4\text{C(OR)}_3$, dans laquelle R est un radical alkyle, par exemple en présence d'une quantité catalytique d'un acide tel que, par exemple, l'acide paratoluènesulfonique, à une température comprise entre la température ambiante et 200°C et de préférence à environ 110 °C (Jenkins et coll., *J. Org. Chem.* (1961), 26, 274) ou encore dans un solvant protique tel que l'éthanol à une température comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 80 °C et de préférence à environ 60 °C (Scott et coll., *Synth. Commun.* (1989), 19, 2921). Un certain nombre d'orthoesters sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels. La préparation d'orthoesters en traitant des composés nitriles variés par du gaz chlorhydrique dans un alcool est connue de l'homme du métier.

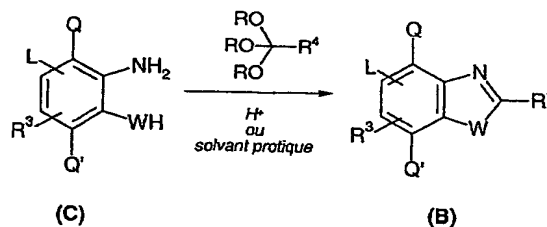


Schéma 6

Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R³, R⁴, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus peuvent aussi être obtenus à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R³, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus par condensation de ces derniers avec un chlorure d'acide de formule R⁴-COCl sous atmosphère inerte et dans un solvant polaire et légèrement basique tel que la N-méthyl-2-pyrrolidinone (Brembilla et coll., *Synth. Commun* (1990), 20, 3379-3384).

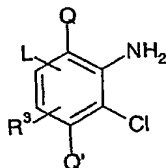
Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R³, R⁴, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus peuvent également être obtenus à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R³, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus par condensation avec un aldéhyde de formule générale R⁴-CHO puis traitement de la base de Schiff obtenue par un agent oxydant tel que le [bis(acétoxy)iodo]benzène, le chlorure ferrique ou le diméthylsulfoxyde (Racane et coll., *Monatsh. Chem.* (1995), 126(12), 1375-1381) ou par déshydratation par l'acide acétique glacial à une température comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 100 °C (Katritzky et Fan, *J. Heterocyclic Chem.* (1988), 25, 901-906).

Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R³, R⁴, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus peuvent encore être obtenus à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R³, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus par condensation avec un nitrile de formule générale R⁴-CN dans un mélange de solvants du type méthanol / acide acétique glacial à une température comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 100 °C (Nawwar et Shafik, *Collect. Czech Chem. Commun.* (1995), 60(12), 2200-2208).

Préparation des intermédiaires de formule générale (C)

Certains des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R³, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels.

Certains composés de formule générale (C) peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (D)



(D)

5 dans lesquels L, R³, Q et Q' sont tels que définis ci-dessus par réaction, dans le cas où W représente S, avec du sulfure de sodium hydraté à une température comprise entre la température ambiante (i.e. environ 25 °C) et 100 °C (Katritzky et Fan, *J. Heterocyclic Chem.* (1988), 25, 901-906).

10 Enfin, dans le cas particulier où W représente O, les composés de formule générale (C) sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels ou peuvent être synthétisés à partir de tels produits selon des méthodes courantes pour l'homme du métier.

En ce qui concerne les températures auxquelles il est fait référence dans le présent texte, le terme « environ XX °C » indique que la température en question correspond à un intervalle de plus ou moins 10 °C autour de la température de XX °C, et de préférence à un intervalle de plus ou moins 5 °C autour de la température de XX °C.

15 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

20 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

Méthode employée pour la mesure du temps de rétention (t.r.) et du pic moléculaire (MH+)

Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (t.r.), exprimé en minutes, déterminé par chromatographie liquide (CL), et leur pic moléculaire (MH+) déterminé par spectrométrie de masse (SM), un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source électrospray est utilisé avec une résolution de 0,8 da à 50% de vallée.

Pour les exemples 1 à 17 ci-après, les conditions d'élution correspondant aux résultats indiqués sont les suivantes : passage d'un mélange acétonitrile-eau-acide trifluoroacétique 50-950-0,2 (A) à un mélange acétonitrile-eau 950-50 (B) par un gradient linéaire sur une période de 8,5 minutes, puis élution avec le mélange B pur pendant 10,5 minutes.

Exemple 1 : 2-méthyl-5-{{2-(4-morpholiny)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

51,2 µl (0,39 mmol ; 3 équivalents) de 4-(2-aminoéthyl)morpholine sont ajoutés à 27 mg (0,129 mmol) de 5-méthoxy-2-méthyl-4,7-dioxobenzothiazole en solution dans 2 ml d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 18 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : méthanol à 5% dans du dichlorométhane). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,45 (t, 1H, NH) ; 5,49 (s, 1H, CH) ; 3,58-3,55 (m, 4H, 2 CH₂) ; 3,26 (t, 2H, CH₂) ; 2,75 (s, 3H, CH₃) ; 2,54 (t, 2H, CH₂) ; 2,42-2,40 (m, 4H, 2 CH₂).

SM-CL : MH+ = 308,25 ; t.r. = 6,89 min.

Les composés des exemples 2 à 14 sont obtenus de façon analogue à celle employée pour l'exemple 1.

Exemple 2 : 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 7,34 (t, 1H, NH) ; 5,48 (s, 1H, CH) ; 3,24-3,20 (m, H, CH₂) ; 2,77 (s, 3H, CH₃) ; 2,47 (m, 2H, CH₂) ; 2,18 (s, 6H, 2 CH₃).

SM-CL : MH+ = 266,27 ; t.r. = 6,83 min.

Exemple 3 : 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 322,33 ; t.r. = 7,36 min.

Exemple 4 : 5-{{3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 8,62 (t, 1H, NH) ; 5,45 (s, 1H, CH) ; 3,07-3,06 (m, 2H, CH₂) ; 2,74 (s, 3H, CH₃) ; 2,29-2,30 (m, 2H, CH₂) ; 2,27 (s, 6H, 2CH₃) ; 0,93 (s, 6H, 2 CH₃).
LC-MS : MH⁺ = 308,32 ; t.r. = 7,16 min.

Exemple 5 : 2-méthyl-5-{{3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 8,14 (t, 1H, NH) ; 5,46 (s, 1H, CH) ; 3,25-3,26 (m, 2H, CH₂) ; 3,21-3,19 (m, 2H, CH₂) ; 2,74 (s, 3H, CH₃) ; 2,49-2,48 (m, 2H, CH₂) ; 2,37-2,32 (m, 6H, 3CH₂) ; 2,16 (s, 3H, CH₃) ; 1,72 (t, 2H, CH₂).
SM-CL : MH⁺ = 335,34 ; t.r. = 6,87 min.

Exemple 6 : 5-{{1-éthylhexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 307,32 ; t.r. = 11,45 min.

Exemple 7 : 5-{{1-adamantylméthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 343,31 ; t.r. = 11,73 min.

Exemple 8 : 2-méthyl-5-{{2-thiénylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 291,16 ; t.r. = 9,24 min.

Exemple 9 : 5-{{3-chlorobenzyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 319,24 ; t.r. = 9,95 min.

Exemple 10 : 2-méthyl-5-{{4-pyridinylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 286,13 ; t.r. = 6,97 min.

Exemple 11 : 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : MH⁺ = 237,16 ; t.r. = 8,74 min.

Exemple 12 : 5-{{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

5 SM-CL : MH⁺ = 303,17 ; t.r. = 7,07 min.

Exemple 13 : 4-{2-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]éthyl} benzènesulfonamide :

SM-CL : MH⁺ = 378,10 ; t.r. = 8,31 min.

Exemple 14 : 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

10 SM-CL : MH⁺ = 354,19 ; t.r. = 7,53 min.

Exemple 15 : 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione :

15.1) 2-éthyl-4-nitrobenzo[d][1,3]oxazole :

15 Un mélange de 2-amino-3-nitrophénol (1 éq.), de triéthyl orthopropionate (2 éq.) et d'acide *p*-toluènesulfonique (en quantité catalytique) est agité à 110 °C jusqu'à disparition de l'aminophénol vérifiée par chromatographie sur couche mince (2 h). Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris au toluène et évaporé sous vide puis traité à l'isopropanol. Le précipité résultant est recueilli par filtration, lavé avec de l'isopropanol et de l'isopentane, puis séché sous pression réduite pour donner un solide brun-violet.

20 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ) : 8,15 (dd, 2H) ; 7,58 (t, 1H) ; 3,06 (q, 2H) ; 1,38 (t, 3H).

SM-CL : MH⁺ = 193,02 ; t.r. = 9,23 min.

15.2) 2-éthylbenzo[d][1,3]oxazol-4-amine :

25 Le 2-éthyl-4-nitrobenzo[d][1,3]oxazole est hydrogéné sous une pression de 8 bars en présence de charbon palladié à 10% (0,01 éq.) en employant du méthanol comme solvant. Le catalyseur est séparé par filtration et le méthanol est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther éthylique pour donner un solide violet-pâle qui est recueilli par filtration et séché. Point de fusion : 46 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 6,97 (t, 1H); 6,72 (d, 1H); 6,47, d, 1H); 5,45 (s, 2H); 2,87 (q, 2H); 1,32 (t, 3H).
SM-CL : MH⁺ = 162,99 ; t.r. = 8,72 min.

15.3) 2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione :

- 5 Une solution de [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène (2,2 éq.) dans un mélange d'acétonitrile et d'eau (80/20) est ajouté au goutte-à-goutte à une solution de 2-éthylbenzo[d][1,3]oxazol-4-amine (1 éq.) dans un même mélange acétonitrile/eau maintenue à -5 °C. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique résultante est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée pour donner une pâte brune. Une purification par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice donne, après reprise dans de l'éther diisopropylique, un solide cristallin jaune. Point de fusion : 99 °C.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 6,75 (dd, 2H); 2,99 (q, 2H); 1,45 (t, 3H).
SM-CL : MH⁺ = 177,83 ; t.r. = 8,29 min.

15 15.4) 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione :

- Un mélange de 2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione (1 éq) et d'aniline (1,1 éq.) dans de l'éthanol est maintenu sous agitation pendant 1 heure. Le milieu réactionnel tourne au violet foncé. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie à moyenne pression sur silice pour donner une poudre violette. Point
- 20 de fusion : 200 °C.
- RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 9,38 (s, 1H); 7,44 (t, 2H); 7,36 (d, 2H); 7,22 (t, 1H); 5,69 (s; 1H); 2,94 (q, 2H); 1,29 (t, 3H).
SM-CL : MH⁺ = 269,11 ; t.r. = 9,76 min.

Exemple 16 : 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-

25 **4,7-dione :**

- Une solution de 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione (1 éq.) dans l'acide acétique est traitée par du N-chlorosuccinimide (1,1 éq.) à température ambiante. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures avant d'être concentré, repris dans de l'éthanol et concentré de nouveau. Le résidu est purifié
- 30 par chromatographie à moyenne pression sur silice pour donner une poudre violette. Point de fusion : 159 °C.
- RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 9,39 (s, 1H); 7,30 (t, 2H); 7,11 (m, 3H); 2,96 (q, 2H); 1,30 (t, 3H).
SM-CL : MH⁺ = 303,01 ; t.r. = 10,28 min.

Exemple 17 : 2-éthyl-5-(4-fluoroanilino)-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 15, la 4-fluoroaniline remplaçant l'aniline dans la quatrième et dernière étape. Point de fusion : 232 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ) : 9,38 (s, 1H) ; 7,37 (t, 2H) ; 7,26 (t, 2H) ; 5,57 (s, 1H) ; 2,93 (q, 2H) ; 1,30 (t, 3H).

SM-CL : MH⁺ = 287,09 ; t.r. = 9,88 min.

Etude pharmacologique des composés de l'invention

10 **Protocoles des tests**

i) *Mesure de l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante Cdc25C purifiée*

L'activité phosphatase de la protéine MBP-Cdc25C est évaluée par la déphosphorylation du 3-O-méthylfluorescéine-phosphate (OMFP) en 3-O-méthylfluorescéine (OMF) avec une détermination de la fluorescence à 475 nm du produit de la réaction. Cet essai permet d'identifier des inhibiteurs de l'enzyme recombinante cdc25. La préparation de la protéine de fusion MBP-cdc25C est décrite dans la demande de brevet PCT WO 01/44467.

La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits sous un volume final de 50 µl. La protéine MBP-cdc25C (préparée comme décrit ci-dessus) est conservée dans le tampon d'élution suivant : 20 mM Tris-HCl pH 7,4 ; 250 mM NaCl ; 1mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 10 mM maltose. Elle est diluée à la concentration de 60 µM dans le tampon de réaction suivant : 50 mM Tris-HCl pH 8,2 ; 50 mM NaCl ; 1 mM DTT ; 20% glycérol. La mesure du bruit de fond est effectuée avec le tampon sans addition de l'enzyme. Les produits sont testés à des concentrations décroissantes à partir de 40 µM.

La réaction est initiée par l'ajout d'une solution OMFP à 500 µM finale (préparée extemporanément à partir d'une solution stock 12,5 mM dans du DMSO 100% (Sigma #M2629)) . Après 4 heures à 30 °C dans une plaque 384 puits à usage unique, la fluorescence mesurée à DO 475 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor² (EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50% la réaction enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes. Seules les valeurs

contenues dans la partie linéaire de la sigmoïde sont retenues pour l'analyse de régression linéaire.

ii) *Mesure de l'activité tyrosine phosphatase de l'enzyme CD45 :*

La mesure de l'activité tyrosine phosphatase de CD45 est basée sur la
5 déphosphorylation par CD45 du peptide pp60^{c^{src}}. Seul le domaine cytoplasmique de
l'enzyme purifiée humaine CD45 (acides aminés 584 à 1281, poids
moléculaire = 95 kDa) exprimé dans un système d'expression chez la levure est utilisé
pour la mesure. Le substrat est un peptide synthétique basé sur la séquence du domaine
régulateur négatif de pp60^{c^{src}}. Le phosphate libéré est mesuré par un réactif du type vert
10 de malachite.

La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits avec un volume final de 20 μ l. Le
substrat pp60^{c^{src}} (P-301, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) est dilué à la
concentration de 925 μ M dans le tampon de réaction suivant : 50 mM Hépès pH 7,2 ;
1 mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 0,05% de surfactant NP-40. La
15 concentration finale de substrat est de 185 μ M. Les produits candidats sont testés en
gamme de concentrations décroissantes à partir de 160 μ M. La réaction est initiée par
l'ajout de CD45 (SE-135, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) à 15 U/ μ l
(1 U = 1 pmol/min) dilué en tampon de réaction. La concentration finale d'enzyme est
de 1,75 U/ μ l. Après une incubation de 1 heure à 30 °C, le réactif BIOMOL Green
20 (AK-111, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) est ajouté sous un volume de
50 μ l / puits. Après 20 à 30 min pendant lesquelles la couleur se développe,
l'absorbance à 620 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor² (EGG-Wallac). La
détermination de la concentration inhibant de 50 % la réaction enzymatique est calculée
à partir de trois expériences indépendantes.

25 iii) *Caractérisation de l'activité anti-proliférative :*

A titre d'exemple, on étudiera l'effet d'un traitement sur deux lignées de cellules
humaines Mia-Paca2 et DU145 par les composés des exemples décrits précédemment.
Les lignées cellulaires DU145 (cellules humaines de cancer de la prostate) et Mia-
PaCa2 (cellules humaines de cancer du pancréas) ont été acquises auprès de American
30 Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA). Les cellules placées dans 80 μ l
de milieu Eagle modifié de Dulbecco (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) complété
avec 10% de sérum foetal de veau inactivé par chauffage (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise,
France), 50000 unités/l de pénicilline et 50 mg/l streptomycine (Gibco-Brl, Cergy-
Pontoise, France), et 2 mM de glutamine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) ont été
35 ensemencées sur une plaque de 96 puits au jour 0. Les cellules ont été traitées au jour 1

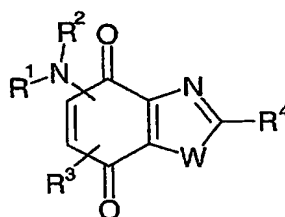
pendant 96 heures avec des concentrations croissantes de chacun des composés à tester jusqu'à 10 μ M. A la fin de cette période, la quantification de la prolifération cellulaire est évaluée par test colorimétrique en se basant sur le clivage du sel de tétrazolium WST1 par les déhydrogénases mitochondriales dans les cellules viables conduisant à la formation de formazan (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Ces tests sont effectués en double avec 8 déterminations par concentration testée. Pour chaque composé à tester, les valeurs incluses dans la partie linéaire de la sigmoïde ont été retenues pour une analyse en régression linéaire et utilisées pour estimer la concentration inhibitrice CI_{50} . Les produits sont solubilisés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 10^{-2} M et utilisés en culture avec 0,1% DMSO en final.

Résultats des tests

- a) Les composés des exemples 1 à 17 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μ M sur l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante cdc25-C purifiée.
- b) Les composés des exemples 1 à 5 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μ M sur l'activité tyrosine phosphatase de l'enzyme CD45.
- c) Les composés des exemples 1 à 9, 11, 14 et 15 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μ M sur la prolifération cellulaire des lignées Mia-Paca2.
- d) Les composés des exemples 1 à 9, 11, 14 et 15 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μ M sur la prolifération cellulaire des lignées DU-145.

Revendications

1. Utilisation d'un composé de formule générale (I)



(I)

dans laquelle :

- R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$,
 R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,
 X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
 Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^7-$, $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ et $-S-$, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $NR^{10}R^{11}$, R⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R¹⁰ et R¹¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

- Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- R⁵ et R⁶ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R⁵ et R⁶ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{12}R^{13}$ -, -O-, -S- et $-NR^{14}$ -, R¹² et R¹³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R¹⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- R² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{15}R^{16}$ -, -O-, -S- et $-NR^{17}$ -, R¹⁵ et R¹⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
- R³ représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy ;
- R⁴ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-CH_2-COOR^{18}$, $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ ou $-CH_2-NR^{21}R^{22}$, ou encore R⁴ représente un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,
- R¹⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R¹⁹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{23} et un radical $NR^{24}R^{25}$, R²⁴ et R²⁵ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R²⁴ et R²⁵ représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- R²⁰ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- ou encore R¹⁹ et R²⁰ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{26}R^{27}$ -, -O-, -S- et

-NR²⁵-, R²⁶ et R²⁷ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R²⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R²⁸ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment

5 parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R²¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un

10 radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR²⁹ et un radical NR³⁰R³¹, R²⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R³⁰ et R³¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

R²² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore R²¹ et R²² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7

15 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR³²R³³-, -O-, -S- et -NR³⁴-, R³² et R³³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R³⁴ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R³⁴ représentant un radical phényle éventuellement

20 substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ; et

W représente O ou S ;

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (I) pour

25 préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases cdc25 et/ou la phosphatase CD 45.

2. Utilisation d'un composé de formule générale (I) tel que défini dans la revendication 1, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, pour préparer un médicament destiné à traiter l'une des maladies suivantes / l'un des désordres suivants : les maladies prolifératives tumorales, les maladies prolifératives non tumorales, les

30 maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopécie spontanée, l'alopécie induite par des produits exogènes, l'alopécie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires et les allergies.

3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que la maladie traitée est un

35 cancer.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est tel que :

- R¹ représente un radical alkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y ou -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ;
- R² représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou éthyle ;
- 5 • R³ représente un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkoxy ;
- R⁴ représente un radical alkyle, -CH₂-COOR¹⁸ ou -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ ou -CH₂-NR²¹R²².

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est tel que R¹ représente un radical -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶.

10 6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est tel que W représente S.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est tel que W représente O.

15 8. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé utilisé est l'un des composés suivants :

- 2-méthyl-5-{{2-(4-morpholinyl)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 2-méthyl-5-{{3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{1-éthylhexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{1-adamantylméthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{2-thiénylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 5-{{3-chlorobenzyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{4-pyridinylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(1H-imidazol-1-yl)propyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 4-{2-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]éthyl}-benzènesulfonamide ;
- 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;
- 5 - 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-(4-fluoroanilino)-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

9. A titre de médicament, un composé de formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

- 10 **10.** Médicament selon la revendication 9, caractérisé en ce que le composé de formule générale (I) est l'un des composé suivants :

- 2-méthyl-5-{[2-(4-morpholinyl)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[6-(diméthylamino)hexyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 15 - 5-{[3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[1-éthylhexyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[1-adamantylméthyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 2-méthyl-5-{[2-thiénylméthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[3-chlorobenzyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{[4-pyridinylméthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 4-{2-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]éthyl}-benzènesulfonamide ;
- 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;

- 2-éthyl-5-(4-fluoroanilino)-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

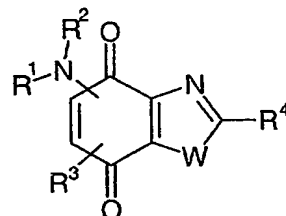
11. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de principe actif, l'un des composés suivants :

- 2-méthyl-5-{{2-(4-morpholiny)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 10 - 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{1-éthylhexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 15 - 5-{{1-adamantylméthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{2-thiénylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{{3-chlorobenzyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-{{4-pyridinylméthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 5-{{3-(1H-imidazol-1-yl)propyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 4-{2-{{(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino}éthyl}-benzènesulfonamide ;
- 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;
- 25 - 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;
- 2-éthyl-5-(4-fluoroanilino)-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

13. Composé de formule générale (II)



(II)

dans laquelle :

- R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$,
- 5 R^1 pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^7-$,
- 15 $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ et $-S-$, R^7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical
- 20 phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $NR^{10}R^{11}$, R^9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{10} et R^{11} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- 25 R^5 et R^6 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R^5 et R^6 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2

- hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{14}-$, R^{12} et R^{13} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{14} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- 5 R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
ou encore R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{17}-$, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
- 10 R^3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy ;
- R^4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, $-\text{CH}_2-\text{COOR}^{18}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ou $-\text{CH}_2-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, ou encore R^4 représente un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène, un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,
- 20 R^{18} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
 R^{19} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical $\text{SO}_2\text{NHR}^{23}$ et un radical $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{24} et R^{25} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- 25 R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore R^{19} et R^{20} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-\text{CR}^{26}\text{R}^{27}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ et $-\text{NR}^{28}-$, R^{26} et R^{27} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{28} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{28} représentant un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène, un radical alkyle ou alkoxy,
- 35

- R^{21} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{29} et un radical $NR^{30}R^{31}$, R^{29} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{30} et R^{31} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- R^{22} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{32}R^{33}$ -, $-O$ -, $-S$ - et $-NR^{34}$ -, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène ou un radical alkyle ou alkoxy ; et

W représente O ou S ;

étant entendu que si W représente S et R^4 représente un radical alkyle, alors R^1 représente $-(CH_2)_n-X-Y$ ou $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$ et/ou R^3 représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ;

- ou sel d'un tel composé.

14. Composé de formule générale (II) selon la revendication 11, caractérisé en ce que R^1 représente un radical $-(CH_2)_n-Z-NR^5R^6$, ou sel d'un tel composé.

15. Composé de formule générale (II) selon la revendication 11, caractérisé en ce que qu'il s'agit de l'un des composés suivants :

- 2-méthyl-5-{{2-(4-morpholinyl)éthyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-{{6-(diméthylamino)hexyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-{{3-(diméthylamino)-2,2-diméthylpropyl}amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-méthyl-5-{{3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)propyl}amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-{{(1-éthylhexyl)amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-{{(1-adamantylméthyl)amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 2-méthyl-5-[(2-thiényméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-[(3-chlorobenzyl)amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-méthyl-5-[(4-pyridinylméthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-méthyl-5-(propylamino)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5 - 5-{[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 4-{2-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino]éthyl}-
benzènesulfonamide ;
 - 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-anilino-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;
 - 10 - 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;
 - 2-éthyl-5-(4-fluoroanilino)-4,7-dihydrobenzo[d][1,3]oxazole-4,7-dione ;
- ou d'un sel d'un de ces derniers.

reçue le 01/08/02



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



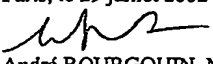
N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2. .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		RS Cas 323 - ER/MM	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de benzothiazole-4,7-diones et benzooxazole-4,7-diones, leur préparation et leurs applications thérapeutiques			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) 42 rue du Docteur Blanche 75016 PARIS FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GALCERA CONTOUR	
Prénoms		Marie-Odile	
Adresse	Rue	2 allée Jacques Anquetil	
	Code postal et ville	91070	BONDOUFLE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LAVERGNE	
Prénoms		Olivier	
Adresse	Rue	9 Allée de la Butte de Rheims	
	Code postal et ville	91120	PALaiseau
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BREZAK PANNETIER	
Prénoms		Marie-Christine	
Adresse	Rue	Batiment C1 13 rue Julien Périn	
	Code postal et ville	92160	ANTONY
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Paris, le 29 juillet 2002  André BOURGOUIN, Mandataire			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

reçue le 01/08/02



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété Intellectuelle - Livre VI



N° 11 235°02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		RS Cas 323 - ER/MM	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de benzothiazole-4,7-diones et benzooxazole-4,7-diones, leur préparation et leurs applications thérapeutiques			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) 42 rue du Docteur Blanche 75016 PARIS FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		PREVOST	
Prénoms		Grégoire	
Adresse	Rue	12 avenue de la Providence	
	Code postal et ville	92160	ANTONY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Paris, le 29 juillet 2002 André BOURGOUIN, Mandataire			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.